ITEM 124 : MÉNOPAUSE

= **Disparition définitive du cycle menstruel**, 2ndr à **l'arrêt de l'activité ovarienne** par **épuisement du capital folliculaire.**
- Étape physiologique du vieillissement féminin, confirmée **après 12 mois d'aménorrhée** survenant sans cause physiologique ou pathologique **chez une femme de > 45 ans** associée à des signes évocateurs (Sd climatérique : bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, sueurs nocturnes…)
- **Âge de survenue médian :** 50-51,5 ans ; **10-15 %** de survenue < 45 ans.
- 10 M de femmes concernées : 15-20 % prennent un THS (40 % entre 50-55 ans, mais la moitié abandonnent dans les 2 ans).

PHYSIOPATHOLOGIE

- **Péri-ménopause** (période climatérique) = déclin de l'activité ovarienne durant 5-10 ans : **hyperœstrogénie relative** par défaut de sécrétion de progestérone, raccourcissement puis irrégularité des cycles, dysovulation puis anovulation.
- **Ménopause** = arrêt de toute menstruation (absence de follicules) : **chute de la production d'œstrogènes E2** avec augmentation progressive réactionnelle du taux de FSH (x10-15) et LH (x3).

	Préménopause	Début de ménopause	Ménopause avérée et postménopause
Œstrogène E2	Inchangée	↘↘	Très diminuée
Progestérone	↘↘	Absente	Absente
FSH/LH	Normale ou ↗	↗ Progressive	↗↗ : FSH x 10-15 et LH x 3

PÉRIMÉNOPAUSE

- **Cycles menstruels irréguliers** alternants entre :
  - **Cycles trop courts** (↘ phase folliculaire).
  - **Cycles trop longs** (anovulatoires) = **spanioménorrhées.**
- **Bouffées vasomotrices** possibles.
- **Signes d'hyperœstrogénie** fréquents : mastodynie bilatérale, douleurs pelviennes, prise de poids avec sensation de gonflement, pertes vaginales « blanches », irritabilité.

MÉNOPAUSE

C

Aménorrhée secondaire

= Définitive, par **carence œstrogénique complète** (test au progestatif négatif).
- Diagnostic **clinique** de ménopause si **aménorrhée > 12 mois** chez une **patiente > 40 ans.**
- Dans la forme typique, **pas d'indication à une confirmation biologique** du diagnostic.
- Confirmation si : . Contraception orale ou DIU au lévonorgestrel.
  . Hystérectomie.
  . Tableau Incomplet.
  . Ménopause Précoce (âge < 45 ans ou 45-50 sans symptômes).
- Diagnostics différentiels d'aménorrhée à rechercher selon l'âge (+++ avant 40 ans !)

Syndrome climatérique (50-70 %) = carence en œstrogènes

= Conséquences de l'hypo-œstrogénie, régresse en quelques mois/années en postménopause.
- **Bouffées de chaleur** (= bouffée vasomotrice = BVM) : 80 % des femmes, sensation de chaleur avec rougeur et **sueurs**, surtout **nocturnes** (troubles du sommeil associés) **:** intensité variable, maximales 1-2 ans après la ménopause, durée moyenne de 5-7 ans (parfois jusqu'à 15-20 ans après la ménopause), cède dans 80 % sous THM, dans 15 % des cas persistent après 75 ans.
  - **BVM typiques : à la périménopause/ménopause, nocturnes+, sans signe prémonitoire, favorisées par les émotions/la chaleur.**
  - **BVM atypiques** si ne cède pas sous THM adapté, apparait/réapparait à distance de la ménopause, modification des BVM habituelles, associées à des céphalées/palpitations/ malaises/diarrhées/poussées HTA.

➜ Recherche de facteur déclenchant, éliminer une fièvre, HTA, palpitations, AEG…

- **Sécheresse vulvo-vaginale :**
- **Trouble urinaire : Dysurie, IUE, Urgenturie.**
- **Troubles psychologiques (40 %) :** irritabilité, dépression, labilité thymique, asthénie, anxiété, insomnie, troubles de la libido… **+ Perte d'attention, de mémoire.**
- **Prise de poids** (↗ masse grasse abdominale, ↘ masse maigre).
- **Arthralgies** inflammatoires avec dérouillage matinal, **myalgies** (50 % après 50 ans).
- **Tachycardie.**
- **Altération état cutané : amincissement et perte de l'élasticité.**

NB : éléments soulignés = directement attribuables à la carence œstrogénique.

Test

- **Test à la progestérone** (pendant 10 jours) : aucun saignement à l'arrêt (= hypo-œstrogénie).

Cas particuliers

- **Si hystérectomie** : diagnostic selon les conditions d'hystérectomie, le Sd climatérique et l'âge.
- **Si contraception œstroprogestative/TTT hormonal** : possible dosage biologique (**FSH > 30-40 UI/mL** et **estradiol < 10-20 pg/mL)** ou proposition d'arrêt du TTT et suivi Clinique.

NB : les dosages de FSH/estradiol sont modifiés par la contraception/la périménopause.

<table>
<tr><td rowspan="4">TRAITEMENT HORMONAL DE LA MÉNOPAUSE (THM)</td><td rowspan="3">Conséquences</td><td>Court terme</td><td>- Syndrome <u>climatérique</u>.
- Amincissement cutané et perte d’élasticité, troubles des phanères (pilosité androgénique sur les lèvres supérieures et les joues, baisse de pilosité axillaire et pubienne, cheveux cassants).
- Syndrome <u>génito-urinaire de la ménopause</u> (SGUM) : 10-70 % des femmes ménopausées.
- Diagnostic clinique : un seul symptôme parmi :
• Symptômes vulvo-vaginaux : sécheresse (78 %), brûlures, irritation (30 %).
• Symptômes sexuels : dyspareunie (31 %).
• Symptômes urinaires : douleurs à la miction, infections à répétition (5 à 17 %), pollakiurie, nycturie, incontinence par urgenturie (15 à 35 % chez les femmes de plus de 60 ans), démasquage fréquent d’une incontinence urinaire d’effort.
- Aggravation du SGUM avec l’âge, la durée de ménopause.
- Amélioration avec la fréquence des rapports sexuels.</td></tr>
<tr><td>Ostéoporose</td><td>Carence œstrogénique = accélération brutale du processus physiologique de déminéralisation osseuse (hyperactivité ostéoclastique) de 1 à 2 %/an (contre 0,3 % à 30 ans).
- Touche l’os trabéculaire en 1er (vertèbres > poignet > col du fémur).
- Risque selon le capital osseux au moment de la ménopause et la vitesse de perte osseuse.
- FDR aggravants : malnutrition, tabac, alcool, iatrogénie (corticoïdes), endocrinopathies (hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie)…
- Manifestation après 7-10 ans : fractures vertébrales, du poignet, du col du fémur (2.5M de femmes seront concernées) : 40 % de complications, 25 % de mortalité.
- Dépistage = ostéodensitométrie par absorptiométrie biphotonique à rayons X (sur le rachis lombaire et l’extrémité supérieure du fémur : ostéoporose si T-score < - 2,5 (remboursée si FDR Ostéoporose).</td></tr>
<tr><td>Risque cardio-vasculaire</td><td>= Disparition de la protection vasculaire œstrogénique : modification du métabolisme (↘ HDL et ↗ LDL, modifications de l’insuline, des masses adipeuses), de certains facteurs de coagulation, altérations directes de structure/réactivité de la paroi vasculaire.
- Augmentation du nombre d’accidents coronariens et vasculaires cérébraux.
- Effet favorable du THS précoce (discuté).
- Dépistage selon les facteurs de risque classiques et les facteurs de risque propre à la femme : antécédent d’HTA gravidique, diabète gestationnel, migraines avec aura.</td></tr>
<tr><td colspan="3">- Effets bénéfiques : ↘ syndrome climatérique/SGUM, prévention primaire de l’ostéoporose (↘ le risque fracturaire de 50 %) ↘ risque d’IDM (si THM instauré <10 ans après la ménopause), ↘ risque de CCR et ↘ mortalité globale.
- Risque neutre d’AVC et de MTEV (si voie percutanée ou transdermique + progestérone/dydrogestérone).
- Effets discutés : prévention cardiovasculaire, ↘ troubles cognitifs, ↘ cancer colorectal.
- Sans effet sur les symptômes dépressifs ou sur la qualité de vie.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Indications</td><td>- Trouble du climatère (bouffées de chaleur, sueurs nocturnes) jugés gênants pour la patiente.
➜ 25 % des femmes ménopausées, avec 50 % d’abandon dans les 2 ans.
- Femme à risque d’ostéoporose, dans les 10 premières années de la ménopause ou avant 60 ans.</td></tr>
<tr><td colspan="2">EI</td><td>- ↗ Risque de cancer du sein (si TTT pendant > 5-7 ans), aggravation si cancer du sein existant.
- ↗ Risque de cancer de l’endomètre (si œstrogènes seuls, annulé si progestatif > 12 j/mois).
- ↗ Risque d’IDM si début tardif (> 10 ans de ménopause).
- ↗ Risque d’AVC.
- ↗ Risque de dyslipidémies.
- ↗ Risque de cancer de l’ovaire : RR 1,14.
- ↗ Risque thrombo-embolique (si œstrogènes per os), risqué annulé par voie transdermique.
- ↗ Risque de lithiase biliaires (RR = 50 %).</td></tr>
<tr><td colspan="2">Bilan pré-traitement</td><td>- Examen clinique complet : palpation mammaire, FCU si > 3 ans, estimation du risque CV (mesure de PA, poids), suivi taille (ostéoporose suspectée si perte de ≥ 3 cm).
- Biologie : glycémie à jeun, bilan lipidique (cholestérol total, triglycérides).
- Mammographie bilatérale et comparative, datant de < 2 ans (dépistage systématique non-modifié).
- Ostéodensitométrie si facteurs de risque d’ostéoporose, selon la situation.
Pas d’échographie utéro-ovarienne chez la femme ménopausée asymptomatique.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">CI</td><td>Absolues</td><td>- ATCD de cancer du sein, endomètre (sauf stade IA/IB), tumeur endométrioïde de l’ovaire.
- Antécédent d’accident thrombo-embolique artériel (IDM, AVC, AOMI) ou veineux.
- Lupus systémique, insuffisance hépatocellulaire, macroadénome à prolactine compressif.</td></tr>
<tr><td>Relatives</td><td>- Mastopathies évolutives, mastoses, proliférantes avec atypies, endométriose sévère/étendue, fibrome symptomatique, hémorragie génitale sans diagnostic établi.
- Angor, valvulopathies thrombogènes (si pas d’ATCD thrombotique), trouble du rythme supraventriculaire équilibré, HTA mal équilibrée, athérosclérose infraclinique (autres FdR CV : diabète insulino-dépendant, dyslipidémies, migraines, tabagisme, obésité).
- Angiome hépatique, hyperplasie nodulaire focale, cirrhose biliaire primitive sans cytolyse ni cholestase majeure (TG < 2N), hépatite chronique stabilisée, otospongiose, lupus cutané isolé.
➜ Si hyperTG/HTA/FDR thrombo-emboliques veineux = voie non-orale imposée.</td></tr>
</table>

	Modalités	**Œstrogènes**	= **Œstrogène naturel** ou **de synthèse** : **17-β-œstradiol** : en général > 25 jours/mois. - Voie orale (1-2 mg PO) : ↗ le risque thromboembolique veineux ➝ à éviter. - **Voie cutanée** (percutanée/transdermique : **patch** ou **gel : 25-50 µg**) ➝ à privilégier : évite le catabolisme digestif et le 1er passage hépatique : moindre risque thrombo-embolique veineux et d'AVC associé aux œstrogènes oraux, augmentation moindre des TG, angiotensinogène, facteurs de coagulation. - À dose minimale efficace permettant la disparition des symptômes. - L'adaptation de la dose se fait sur la clinique : • Surdosage : mastodynies, ↗ poids, gonflement abdominal, nervosité/irritabilité. • Sous-dosage : persistance/réapparition bouffée de chaleur, fatigue, céphalées, asthénie, état dépressif, douleurs articulaires, troubles urinaires, sécheresse vaginale.
		Progestérone ou progestatifs	- **Obligatoire si pas d'hystérectomie** et traitée par œstrogènes. - Progestérone naturelle, rétroprogestérone ou dydrogestérone. - Voie PO, vaginale ou transdermique. - TTT discontinu (21 ou **25 j/mois**) : hémorragie de privation lors de l'interruption. - TTT continu : pas de saignement (saignements intercurrents possibles (40-70 %). ➝ Minimum **12 jours de progestatifs** par cycle pour éviter l'hyperplasie endométriale.
		Schéma	- **Séquentiel** : **œstrogènes J1-J25** (ou continu) + **progestatifs J14-J25** puis **arrêt 5 jours.** - **Combiné discontinu** : **œstrogènes + progestatifs de J1 à J25** puis **arrêt 5 jours.** - **Combiné continu** : **œstrogène en continu** + **progestatif en continu.**
	Mesures associées		Pour **toute femme ménopausée** : - **Éviction des FDR CV** (tabac, alcool). - Augmentation des dépenses énergétiques : **AP régulière.** - Modérer **l'apport énergétique** glucidique & lipidique. - Apport suffisant en **calcium** (1200-1500 mg/j) **& vit D** (supplémentation si besoin, ++ si ostéoporose).
	Surveillance		- Consultation à 3 mois puis tous les 6-12 mois tolérance, efficacité : • Signes de **surdosage en œstrogènes** : tension mammaire, **métrorragie**, nausées, prise de poids. • Signes de **sous-dosage en œstrogènes** : réapparition du syndrome climatérique. • **Tout saignement utérin anormal** (< 15 % sous TTT) doit faire **éliminer un cancer endométrial.** ➝SI saignement récidivant ou endomètre > 4 mm à l'échographie = **hystéroscopie** et **histologie** nécessaire. - Biologie tous les 3 ans (hors FDR) : **bilan lipidique, glycémie à jeun.** - Mammographie tous les 2 ans, FCU tous les 3 ans. ➝ La prescription du THM **à réévaluer tous les ans**, pas de durée optimale du traitement.
	Alternatives	Bouffées de chaleur	- **Tibolone (Livial®)** = **modulateur des récepteurs aux œstrogènes** : ↘ syndrome climatérique, ↘ sécheresse vaginale, ↗ libido et la DMO non remboursé. - **Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine** (β-alanine). - **Clonidine.** - **Gabapentine.** - Autres (non-démontrés par rapport au placebo/discutés) : **phyto-œstrogènes** (CI si ATCD de cancer du sein), phytothérapie, **véralipride**, acupuncture, yoga, hypnose.
		Dyspareunie	- **Œstrogènes par voie vaginale** : effet trophique local. - **Hydratants vaginaux, lubrifiants.**
		Ostéoporose	- **Raloxifène** : prévention et traitement de l'ostéoporose de la femme ménopausée. - **Bisphosphonates** (alendronate …) : prévention et TTT, effet uniquement osseux. - **Calcium/vitamine D** : aucun effet antifracturaire prouvé, sauf chez la patiente très âgé.

INSUFFISANCE OVARIENNE PRÉCOCE OU PREMATUREE (IOP)

= Ménopause précoce = perte de la fonction ovarienne **avant 40 ans** : **1-2 %** de la population générale.
Deux critères :
- **Anovulation clinique** (**aménorrhée** primaire/secondaire, oligospanioménorrhée) pendant **au moins 4 mois.**
- ET une **augmentation des gonadotrophines hypophysaires** (taux de FSH > 40 UI/L ou >25 UI/L dans le LISA associée à un estradiol < 20 pg/mL) sur 2 prélèvements réalisés à au moins 4 semaines d'intervalle.
Particularités : Les symptômes et les complications sont plus sévères.

CAUSE		- **Génétiques** (accélération de l'apoptose) : syndrome de Turner en mosaïque, prémutation du gène FMR1, dysgénésie gonadique… Formes familiales = **10-15 %** des cas. - **Iatrogène** (accélération de l'apoptose) : **chimiothérapie**, **radiothérapie**, **ovariectomie bilatérale.** - **Auto-immune** (blocage de maturation folliculaire) : **ovarite auto-immune** (exceptionnelle) **isolée** ou associée à d'autres maladies auto-immunes : **polyendocrinopathie** de type I (APECED) ou II. - **Idiopathique** (**80 %** des cas) : antécédents familiaux fréquents.
PEC	Bilan	- **Bilan hormonal (**confirmation diagnostique) : ↗ **FSH, ↘ œstradiol.** - **Bilan étiologique** : **TSH**, **cortisolémie**, **prolactinémie**, **AAN**, **Ac antithyroïdiens**, **Ac anti-ovaires**, **caryotype**, **échographie pelvienne.** - **Ostéodensitométrie** systématique.
	TTT	- **Traitement hormonal substitutif** prolongé jusqu'à **50 ans le plus rapidement possible (2 mg d'œstradiol)** : généralement bien accepté : balance bénéfice/risque toujours positive. ➙ **En l'absence de substitution** : ↗ mortalité cardiovasculaire, ostéoporose, dégénérescence cognitive. ➙ **Pas de surrisque de cancer du sein** par rapport à une femme du même âge toujours réglée. Attention : 5 % de grossesses spontanées suite à des reprises intermittentes et transitoires de la fonction ovarienne (→ si pas de CI, et patiente jeune, possible traitement par POP à la place du THS). - En cas de désir de grossesse : accès au **don d'ovocytes.**